

## **Dobra klinička praksa u asistiranoj reprodukciji**

***Pozicioni dokument Evropskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju  
(ESHRE - European Society for Human Reproduction and Embryology)***

### **Izvršni dokument u sažetom obliku**

Prevalencija neplodnosti je u porastu u razvijenom svetu. Odlaganje trudnoće, veća prevalenca gojaznosti i seksualno prenosivih infekcija zajedno doprinose ovom problemu. Navedeni trend je priznat i od strane Evropskog parlamenta, koji je februara 2008. godine pozvao države članice "da osiguraju pravo parova na univerzalni dostup do tretmana za neplodnost". Kao rezultat navedenih činjenica, postoji progresivno rastuća potreba za medicinskom pomoći u lečenju reproduktivnih poremećaja.

ESHRE, kao evropska institucija koja okuplja profesionalce sa područja reproduktivne medicine i biologije, preko svog članstva je oduvek imala za cilj obezbeđivanje najboljeg mogućeg tretmana za probleme sa plodnošću koje imaju parovi bez dece, pri čemu je istovremeno brinula da ovi parovi ne budu izloženi nepotrebnim rizicima ili neefikasnim tretmanima. ESHRE smatra da tretman neplodnosti treba da bude zasnovan na uravnoteženom izboru najboljih dostupnih dokaza o efikasnosti i sigurnosti tretmana. ESHRE promovira napredak u medicinskoj i laboratorijskoj praksi i ohrabruje putem svojih edukacionih aktivnosti i treninga visok kvalitet medicinske nege i laboratorijskih postupaka. Cilj ESHRE je da u ovom pozicionom dokumentu opiše principe dobre kliničke prakse u asistiranoj reprodukciji, iz profesionalne perspektive pristupa problemu koji je zasnovan na činjenicama.

Dostupnost do tretmana je glavna odlika dobre kliničke prakse. Tretmani koji su dokazano korisni treba da su lako dostupni parovima po čitavoj Evropi, nezavisno od finansijskih mogućnosti ili mesta boravka pacijenta. Politika finansiranja tretmana utiče na korišćenje usluga reproduktivne medicine; nedostatak finansijskih sredstava predstavljaju prepreku onima kojima je tretman potreban. Zemlje članice Evropske unije pojedinačno treba da obezbede građanima laku dostupnost do javnog sistema zdravstvene zaštite, što uključuje, bez ograničenja, dostupnost do postupaka asistiranog

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

reprodukcije, kao što su intrauterina inseminacija (IUI), in vitro fertilizacija (IVF) i intracitoplazmatsko injektiranje spermatozoida (ICSI - Intracytoplasmatic Sperm Injection).

Dokazano je da 84% posto parova koji ne koriste kontracepciju i imaju redovne seksualne odnose ostvare trudnoću u toku jedne godine; dodatnih 8% parova ostvare trudnoću tokom druge godine ekspozicije. Stoga, prvi cilj detaljnog ispitivanja plodnosti treba da bude identifikacija onih parova kojima najverovatnije nije potrebna medicinska pomoć. Neželjena neplodnost može da predstavlja fiziološki teret, tako da odgovarajuće savetovanje treba da bude ponuđeno u vezi svih medicinskih, psiholoških i socijalnih pitanja koja s tim u vezi mogu da nastanu.

Kod parova kod kojih je preliminarnim ispitivanjem otkriven problem, dalje odlaganje nije opravdano i potrebno im je ponuditi tretman. Tretman podrazumeva savetovanje o izmenama stila življenja, prehrambenih navika, pušenja i rada u stresnom okruženju. Takođe, ovde spada i medicinski tretman uz upotrebu lekova, indukciju ovulacije, hirurške intervencije, inseminaciju, IVF, ICSI, kao i program donacije jajnih ćelija i spermatozoida (u određenim slučajevima nakon krioprezervacije).

Savremene tehnike asistirane reprodukcije su u prošlosti bile praćene visokim rizicima: sindromom hiperstimulacije jajnika, tromboembolijama, višeplođnim trudnoćama (sa više od dva ploda), komplikacijama pri hirurškim intervencijama. U okviru ESHRE, odgovornost pri promovisanju visokokvalitetne brige o pacijentima je pospešila razvoj umerenih pristupa u IVF, ohrabrivanje elektivnog transfera samo jednog embriona, razvoj efikasnijih programa zamrzavanja, kao i odustajanje od agresivnih hirurških postupaka u korist primene minimalno invazivne hirurgije.

Da bi se osiguralo odgovarajuće praćenje kvaliteta i kvantiteta u postupcima asistirane reprodukcije, važno je da javno dostupnim učine godišnji izveštaji, shodno principima koji su naznačeni od strane ESHRE, a koji se odnose na vrstu, efikasnost, sigurnost i rizike postupaka.

Zajednički cilj ESHRE, udruženja pacijenata i političara Evropske unije treba da bude posvećena i odgovorna briga o parovima bez dece, kao i omogućavanje univerzalne dostupnosti tretmanima za neplodnost.

## **UVOD**

Uprkos međunarodnim apelima za uvođenje preventivnih mera i lakog dostupa tretmanima, neplodnost i dalje predstavlja problem u razvijenim zemljama (Ujedinjene Nacije, 1994). Povećana prevalenca neplodnosti zadnjih godina makar delimično može da bude pripisana činiocima vezanim za način života, kao što su gojaznost, pušenje i visoka incidenca seksualno prenosivih infekcija, na primer, infekcija hlamidijama. Dodatno, odlaganje prve trudnoće je sve češće prisutno u razvijenim zemljama (Komisija

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

Evropske Unije, 2005; Komisija Evropske Unije, 2006); ova pojava je, takođe, uzrok povećane starosti jajnika u vreme prve trudnoće i sa tim povezane neplodnosti.

Teškoće u dostupu do odgovarajućeg saveta i tretmana sa kojima se neki susreću su, takođe, priznate u skorije vreme i od strane Evropskog Parlamenta u rezoluciji, koja je usvojena 21. februara 2008., u kojoj se kaže: "... da (Parlament) poziva zemlje članice da obezbede pravo parova na univerzalnu dostupnost tretmanima za neplodnost" (Evropski Parlament, 2008).

Jednostavnije rečeno, Evropski Parlament svojom rezolucijom implicira i odslikava progresivni porast u potrebi za tretmanima u kojima se koriste tehnologije asistirane reprodukcije (podaci ESHRE EIM).

Kao evropska institucija koja okuplja profesionalce iz oblasti reproduktivne medicine i biologije, ESHRE ima za cilj da pacijenti širom Evrope dobijaju najbolji mogući tretman i da ne budu izloženi nepotrebnim rizicima. Navedeno podrazumeva da ponuđeni tretmani treba da budu zasnovani na najboljim postojećim činjenicama, koje se tiču efikasnosti i sigurnosti tretmana. Takođe, uloga ESHRE je da podržava poboljšanja na polju medicinske prakse i da promoviše sigurnost i kvalitet kliničkih, hirurških i laboratorijskih postupaka.

ESHRE smatra da je osnovni preduslov dobre kliničke prakse dozvoljavanje profesionalcima reproduktivne medicine i biologije da iskoriste pun biološki potencijal gameta i embriona. uzimajući ovo u obzir, ESHRE smatra da je važno da postoji koherentnost između odluke određene države da podrži programe asistirane reprodukcije i finansijske i zakonodavne strategije od kojih zavisi kvalitet navedenih usluga.

Cilj ovog dokumenta je da opiše principe dobre kliničke prakse u okviru izabranih područja asistirane reprodukcije, iz profesionalne perspektive koja podrazumeva pristup problemu zasnovan na činjenicama.

## **DOSTUPNOST**

Osnova prakse asistirane reprodukcije jeste laka dostupnost do različitih tretmana, koji su specifični za ovu oblast. Dalje, postojeći dokazi govore da politika finansiranja tretmana asistirane reprodukcije značajno utiče na njihovu dostupnost i upotrebu i da odsustvo finansiranja predstavlja prepreku za korišćenje ART.

U cilju obezbeđivanja kvalitetnog tretmana za neplodnost pojedinačne države treba da obezbede lak dostup ART koje su finansirane od strane javnog sektora, na realističan, pravovremeni i posvećeni način. Sve države treba da su u položaju da dokumentuju da zaista obezbeđuju javni program u obimu koji odgovara stvarnim potrebama za ART i bez vremena čekanja na tretman koje negativno utiče na stepen uspešnosti tretmana.

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing paper the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however no guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

## **ISPITIVANJE PROBLEMA KOJI SE ODOSE NA PLODNOST**

Ljudi koji su zabrinuti za sopstvenu plodnost reba da budu informisani da otprilike 84% parova u opštoj populaciji ostvari trudnoću tokom godinu dana uz redovne seksualne odnose bez zaštite. Dodatno, treba ih informisati da plodnost žene opada sa godinama starosti. Žene i muškarci treba da budu informisani i o mogućim negativnim uticajima alkohola, pušenja i telesne mase (gojaznosti i pothranjenosti) na plodnost, a prekonceptiono savetovanje treba da bude usmereno na procenu rizika tretmana i trudnoće u svakom pojedinačnom slučaju. Parovima koji nisu ostvarili trudnoću nakon godinu dana redovnih seksualnih odnosa bez zaštite treba da bude ponuđena mogućnost daljeg kliničkog ispitivanja, što uključuje analizu sperme i procenu ovulacije.

Odgovoarajuće hormonsko ispitivanje treba da bude ponuđeno onda kada postoje znaci poremećaja ovulacije. Analiza sperme treba da bude sprovedena prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije i EHRE. Dalja ispitivanja, uključujući klinička androloška ispitivanja, preporučuju se u slučaju kada se prethodnim testiranjem utvrde abnormalnosti.

Rezultati analize sperme i procene ovulacije treba da budu poznati pre nego se izvede ispitivanje prolaznosti jajovoda. Ženama za koje se smatra da imaju dodatna patološka stanja treba ponuditi laparoskopski pristup, tako da bilo koja tubarna i druga pelvična patologija mogu da budu ispitane istovremeno. Stanje jajnika treba proceniti vaginalnim ultrazvukom. U nekim slučajevima indikovana je laparoskopija.

Na osnovu rezultata ispitivanja, svakom paru treba pružiti informaciju koja obuhvata procenu njihove šanse da spontano ostvare trudnoću, kao i šanse da se trudnoća ostvari primenom odgovarajućih terapijskih postupaka. Navedena informacija treba da bude data u obliku koji je razumljiv i osobama sa dodatnim potrebama, kao što su osobe sa fizičkim, kognitivnim i senzornim problemima, kao i onima koji ne govore zvanični jezik u datoj državi.

## **DAVANJE INFORMACIJA I SAVETOVANJE**

Pacijenti treba da imaju mogućnost da donose odluke o svojim tretmanima na osnovu kompletnih informacija zasnovanih na dokazanim činjenicama. Ove odluke moraju biti prihvaćene kao sastavni deo procesa donošenja odluka o postupku lečenja neplodnosti. Usmen informacije treba da budu potkrepljene pisanim i/ili audio-vizuelnim materijalom, što obuhvata i informacije o drugim mogućnostima, na primer, o programu usvajanja deteta. Treba obezbediti i kontakte sa grupama za podršku osobama sa problemima sa plodnošću.

Pošto neželjena neplodnost može da predstavlja psihološki teret, treba da bude obezbeđeno i psihološko savetovanje u vezi svih sa tim povezanih medicinskih,

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however no guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

psiholoških i socijalnih pitanja. Savetovanje treba da je sastavni deo programa svakog centra i treba da bude obezbeđeno od strane lekara, medicinskih sestara i/ili profesionalnog terapeuta.

Savetovanje treba da bude ponuđeno pre, tokom i nakon ispitivanja i tretmana para, bez obzira na ishod ovih postupaka, a pacijenti treba da budu informisani da stres kod ženskog i/ili muškog partnera može da utiče na njihovu vezu i da ima negativni uticaj na seksualnost.

## **INDUKCIJA OVULACIJE**

Indukcija ovulacije ima za cilj ponovno uspostavljanje plodnosti kod žena koje ne ovuliraju. Ovaj postupak treba da bude ponuđen uzimajući u obzir i druge činioce, kao što su muški činilac, pelvične činioce, telesna masa ili poremećaji ishrane, stres ili prekomerno vežbanje. Stoga, najmanje jedna analiza sperme muškog partnera treba da bude sprovedena pre nego se ponudi indukcija ovulacije, a prolaznost jajovoda treba da bude ispitana ukoliko postoji sumnja u njihovu prolaznost postavljena na osnovu dostupnih kliničkih podataka.

Ukoliko ne postoje sumnje u postojanje patološkog procesa u maloj karlici ili na jajovodima, indikovano je izvođenje tri ciklusa indukcije ovulacije pre proveravanja prolaznosti jajovoda.

Kada je prisutan poremećaj ovulacije, tretman treba ponuditi na osnovu etiologije:

1. Ženama sa niskim ili visokim indeksom telesne mase treba prvo ponuditi savetovanje koje se odnosi na njihove prehrambene navike ili na stres. Ovo je, takođe, važno kod onih pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovano sindrom policističnih jajnika, jer kod njih ovulacija može da se uspostavi nakon smanjivanja indeksa telesne mase.
2. Klomifen citrat ostaje lek prvog izbora i može da se primenjuje u periodu do 12 meseci. Pacijentkinje treba da budu obaveštene o postojanju malog rizika od višepodne trudnoće. Anovulatornim ženama sa sindromom policističnih jajnika i indeksom telesne mase većim od 25, koje ne reaguju na primenu samog klomifena, treba da bude ponuđen i didatni tretman metforminom.
3. Terapija gonadotropinima je adekvatna kod žena koje ostaju anovulatorne ili koje ne uspevaju da ostvare trudnoću primenom anti-estrogene terapije (klomifen citrat), ili kod kojih postoji prekid ili poremećaj funkcije hipofize. Kod žena iz ove zadnje grupe adekvatan je i tretman pulsatilnim dozama LHRH, koji uopšteno rečeno nosi manji rizik za višepodne trudnoće. U svakom slučaju, svaki centar koji sprovodi indukciju ovulacije primenom gonadotropina treba da poseduje

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing paper the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however no guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

- moćnosti za redovno ultrazvučno praćenje, kao i eksperte obučene za praćenje takvih ciklusa.
4. Ženama sa prolaktinemijom treba ponuditi tretman dopaminskim agonistima, kao što su bromokriptin ili karbegolin, nakon provere funkcije štitaste žlezde i ispravljanja bilo koje njene disfunkcije.

## **INTRAUTERINA INSEMINACIJA**

Iako IUI predstavlja "lak" ART postupak, ona mora da se izvodi pažljivo, držeći se strogih kriterijuma. Pre izvoženja IUI, prolaznost jajovoda i kvalitet sperme moraju biti ispitani.

Postoji opšte slaganje u literaturi da su šanse za uspeh postupka veće nakon blage stimulacije jajnika i maturacije maksimalno dva ili tri folikula. Međutim, ciklus mora biti praćen ultrazvučno i hormonskim analizama; ukoliko postoji više od tri zrela folikula, postupak treba da bude prekinut. Mada istovremena stimulacija jajnika može da poveća stopu ostvarenih trudnoća, to se ostvaruje na uštrb velike verovatnoće višeploidne trudnoće.

Najveći broj trudnoća se ostvaruje tokom prvih šest ciklusa. U svakom slučaju, broj pokušaja ne treba da bude veći od devet. Prilikom procene trajanja IUI programa, starost žene mora da bude uzeta u obzir, kako bi se osiguralo da pacijentkinja bude upućena na složenije tretmane, ukoliko za to postoje indikacije.

## **IN VITRO FERTILIZACIJA**

Obostrano neprolazni jajovodi predstavljaju apsolutnu indikaciju za izvoženje IVF. Druge indikacije su sumnja na prolaznost jajovoda, endometrioza, umerene promene karakteristika sperme, neplodnost neobjašnjenog uzroka ili nekoliko neuspelih pokušaja ostvarenja trudnoće primenom indukcije ovulacije ili IUI. IVF mora biti ponuđena kao terapija prvog izbora kod žena u odmakloj starosnoj dobi, nezavisno od uzroka neplodnosti. Konvencionalni IVF ne treba da bude predložen onda kada postoje izražene analize sperme ili nakon nekoliko neuspelih konvencionalnih IVF postupaka.

## **INTRACITOPLAZMATSKO INJEKTIRANJE SPERMATOZOIDA (ICSI)**

Primena ICSI treba da bude razmotrena u prisustvu izraženih nenormalnosti sperme ili nakon nekoliko neuspešnih pokušaja ostvarivanja trudnoće primenom konvencionalne IVF. Treba naglasiti da ICSI ne predstavlja najpogodniji tretman u slučaju ženske patologije, na primer, u slučaju lošeg odgovora jajnika na stimulaciju ili prethodno neuspelih implantacija.

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however no guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

## **KRIOPREZERVACIJA**

S obzirom da se tokom IVF/ICSI tretmana dobije višak embriona, krioprezervacija embriona treba da bude rutinski dostupna kao sastavni deo tretmana neplodnosti. Uspostavljanje uspešnog programa krioprezervacije povećava kumulativnu stopu živorođenih i takođe čini da transfer samo jednog embriona bude opcija koja ima veću efikasnost. Sa većim brojem ciklusa sa elektivnim transferom samo jednog embriona, povećava se i broj embriona dobrog kvaliteta koji su dostupni za krioprezervaciju. Krioprezervacija ne samo da omogućava da ovi embrioni budu dostupni za upotrebu u budućim pokušajima datog para, već je korisna i za izbegavanje rizika od hiperstimulacije jajnika.

## **VIŠEPLODNE TRUDNOĆE**

Najčešća komplikacija ART je višeplodna trudnoća. Maternalni morbiditet i mortalitet su kod višeplođnih trudnoća značajno veći u porećenju sa jednoplođnim trudnoćama. Blizanačka trudnoća je udružena sa većom učestalošću perinatalnih komplikacija. Rizik od neuroloških komplikacija u neonatalnom periodu, uključujući i cerebralnu paralizu, veći je nego kod jednoplođnih trudnoća. Blizanačke trudnoće se sve češće posmatraju kao ozbiljna komplikacija ART za roditeljski par, novorođenčad i društvo u celini.

Smanjenje broja višeplođnih trudnoća može biti regulisano samo smanjenje prenešenih embriona. Ovakva restriktivna politika prenosa embriona treba da bude prihvaćena kao jedini način za eliminaciju višeplođnih trudnoća većeg stepena. Iako je prenos dva embriona sprečio nastanak troplodnih trudnoća, blizanačka trudnoća se i dalje javlja u oko 25% slučajeva (porođaja) nakon prenosa dva embriona u ranom stadijumu razvoja ili više od 35% slučajeva nakon prenosa dve blastociste.

## **PRENOS SAMO JEDNOG EMBRIONA**

Prenos samo jednog embriona (SET - Single Embryo transfer) kod izabраниh grupa pacijantkinja se preporučuje kao jedino efikasno sredstvo za smanjivanje stope blizanačkih trudnoća. Prenos jednog kvalitetnog embriona iz grupe od najmanje dva dostupna, može značajno da umanji stopu blizanačkih trudnoća. Primena elektivnog SET je moguća samo u slučaju postojanja laboratorije visokog kvaliteta i dobrih programa krioprezervacije.

Smernice o tome koji pacijenti su pogodni za selektivni SET treba da obuhvataju starost pacijentkinje, broj prethodnih IVF/ICSI ciklusa i kvalitet embriona.

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*

Skorašnje sprovedene opservacione studije ukazuju na relativno loše ishode u slučajevima kada je dostupan samo jedan embrion i na dobre rezultate u slučaju kada je moguć elektivni prenos samo jednog embriona.

Sistematski pregled Cohrane baze podataka o randomiziranim kliničkim studijama pokazuje smanjenje šanse za živorođenost u svežim IVF/ICSI ciklusima nakon elektivnog SET u poređenju sa prenosom dva embriona (DET - Double Embryo Transfer). Međutim, kombinacijom SET i dobrog programa krioprezervacije, tj. prenosa samo jednog zamrznutog, pa odmrznutog embriona, postiže se stopa živorođenosti koja je komparabilna sa DET.

Transfer tri ili više embriona treba da se obeshrabri.

Politika prenosa dva embriona je sada uobičajena u mnogim evropskim državama. Elektivni SET je danas deo politike prenosa embriona (na osnovu zakonskih propisa i/ili smernica/dobrovoljnog pristanka) u pet evropskih država.

## **PRAĆENJE POSTUPAKA ART**

Da bi se osiguralo potpuno praćenje kvaliteta i kvantiteta ART važno je da su javno dostupni godišnji izveštaji, koji se pišu na osnovu principa datih od strane ESHRE i koji obuhvataju podatke o vrstama, efikasnosti, sigurnosti i rizicima ART postupaka. Praćenje podataka o ART treba da se izvodi i na nivou pojedinačnih klinika i u vidu nezavisnih, od države vođenih nacionalnih registara.

### **Reference:**

Ovaj dokument je zasnovan na smernicama ESHRE i NICE, monografijama ESHRE i EIM izveštaja.

*The above document is a translation of the official English version of the ESHRE position paper "Good Clinical Treatment in Assisted Reproduction" describing the principles of good clinical treatment in assisted reproduction from an evidence-based professional perspective.*

*The translation has been done as a service to non-English speaking members. ESHRE can however not guarantee that it is an exact translation and refers to the official English version in case of doubt.*